FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année scolaire 1925-1926

THÈSE

N° 8

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 8 Janvier 1926, à 5 heures 30

par PLANQUE Raymond-Marie

Né le 21 Janvier 1900, à Roubaix (Nord)

LE DIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS

par la réaction au sérum frais

Méthode de saturation

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.

Président de la Thèse : M. COMBEMALE.

Suffragants : MM. PIERRET. DUHOT.

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE O. MARQUANT, ÉDITEUR

LILLE — 98, Rue Léon-Gambetta, 98 — LILLE

1926

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année scolaire
1925-1926

THÈSE

N° 8

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 8 Janvier 1926, à 5 heures 30

par PLANQUE Raymond-Marie

Né le 21 Janvier 1900, à Roubaix (Nord)

LE DIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS

par la réaction au sérum frais

Méthode de saturation

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.

Président de la Thèse : M. COMBEMALE.

Suffragants : MM. PIERRET. DUHOT.

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE O. MARQUANT, ÉDITEUR
LILLE — 98, Rue Léon-Gambetta, 98 — LILLE

1926

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. P. Charmeil (✲, I. ✿). — Assesseur : M. Gérard E. (✲, I. ✿)

Clinique médicale :	MM.	Lemoine (✲, I. ✿),	professeur.
		Combemale (O.✲, I.✿, M),	id.
Clinique chirurgicale :		Gaudier (O.✲, ❀, I. ✿),	id.
		Lambret (O. ✲, I. ✿),	id.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques :		Charmeil (✲, I. ✿),	id.
Clinique obstétricale :		Bué (✲, I. ✿),	id.
Pathologie interne et expérimentale et Clinique des maladies de l'appareil digestif :		Surmont (✲, I. ✿, ✠),	id.
Pathologie externe et Clinique des maladies des voies urinaires :		Potel (✲, ❀, I. ✿),	id.
Anatomie pathologique et Pathologie générale :		Curtis (✲, I. ✿),	id.
Physiologie :		Dubois (I. ✿),	id.
Anatomie :		Debierre (✲, I. ✿),	id.
Histologie :		Laguesse (✲, I. ✿),	id.
Chimie minérale et Toxicologie :		Vallée (✲, I. ✿),	id.
Chimie organique :		Polonovski (A. ✿),	id.
Physique médicale :		Doumer (✲, I. ✿),	id.
Matière médicale et Botanique :		Fockeu (✲, I. ✿, ❁, ✠),	id.
Pharmacie et Pharmacologie :		Gérard (Ernest), (✲, I. ✿),	id.
Zoologie médicale et pharmaceutique :		Desoil (✲, I. ✿),	id.
Accouchements et Hygiène de la première enfance :		Paucot (A. ✿),	id.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie :		Le Fort (O.✲, ❀, I.✿, O✠),	id.
Clinique psychiâtrique :		Raviart (✲, I. ✿),	id.
Clinique médicale infantile :		Carrière (✲, I. ✿),	id.
Thérapeutique :		Minet (I. ✿),	id.
Médecine opératoire :		Vanverts (✲, I. ✿),	id.
Hygiène et Bactériologie :		N...	id.

Professeurs titulaires non pourvus de chaire

MM. Bédart (O. ✲, I. ✿, ✠), Gérard (Georges) (I. ✿, ✠), Ingelrans (I. ✿)

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique ophtalmologique :	MM.	Gérard (G.) (I.✿, ✠)	Chargé du Cours
Pathologie générale :		Ingelrans (I. ✿),	id.
Clinique oto-rhino-laryngologique :		Debeyre M. (O.✲, ❁, I.✿),	id.
Crénothérapie et Climatothérapie		Pierret René (A. ✿),	id.
Médecine légale :		Leclercq (✲, ❀, I.✿),	id.
Chimie analytique :		Polonovski (❀, A. ✿),	id.
Physique pharmaceutique :		Sonneville (A. ✿),	id.
Parasitologie :		Duhot (A. ✿),	id.
Déontologie		Bertin (✲, I. ✿),	id.

Doyens honoraires : MM. de Lapersonne (O.✲, I.✿), Combemale (O.✲, I.✿, M)

Professeurs honoraires : MM. Moniez (O. ✲, I. ✿), Calmette (C. ✲), Lescœur (I. ✿), Baudry (✲, I. ✿, ✠), Dubar (O. ✲, I. ✿), Verdun (✲, I. ✿).

Agrégés en exercice :

MM. Debeyre (O. ✲, ❀, I. ✿), Pierret (A. ✿), Leclercq (✲, ❀, I. ✿), Desoil (✲, I. ✿), Pellissier (A. ✿), Duhot (A. ✿); Gérard, M. (❀, A. ✿), Morvillez (A. ✿), Combemale, P., Doumer (❀), Delannoy, Paquet (❀, A. ✿), Olivier (✲, ❀, A ✿).

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend y attacher aucune approbation ni improbation. (Décision de la Faculté en date du 28 février 1878).

Quando curare,

Saepe sedare,

Semper solare.

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde affection

Meis et Amicis

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. COMBEMALE
Doyen Honoraire de la Faculté
Professeur de Clinique Médicale à l'Hôpital de la Charité

Hommage de notre gratitude pour la bienveillante sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERRET
Chargé du Cours de Bactériologie et d'Hygiène

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUHOT
Chargé des Cours de Parasitologie et de Pathologie interne

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage 1919 : MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMBRET.
Stage 1920 : MONSIEUR LE PROFESSEUR POTEL.
Externat 1920-21 : MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIÈRE.
Externat 1921 : MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARMEIL.
Externat 1922 : MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMOINE.
Externat 1922 : MONSIEUR LE PROFESSEUR MINET.
Externat 1923 : MONSIEUR LE PROFESSEUR COMBEMALE.
Externat 1923 : MONSIEUR LE PROFESSEUR LE FORT.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. DELANNOY

En remerciement des Conférences d'Internat de 1920-1921.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE LILLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR VANHAECKE
Chef de clinique Dermato-Vénéréologique à la Faculté

En remerciement des conseils et des leçons qu'il n'a cessé de nous prodiguer avec tant de bienveillance.

A MESSIEURS LES MÉDECINS ET CHIRURGIENS
de l'Hôpital de Boulogne-sur-Mer

Internat 1923-1925

DOCTEURS BLUYSEN, DEBUSSCHÈRE, HOUZEL, H. GROS
ALLART, de CAZENEUVE, VERNY

INTRODUCTION

On a beaucoup discuté la valeur des méthodes au sérum frais pour le diagnostic de la syphilis. Pendant deux longues années, à l'hôpital de Boulogne-sur-Mer, nous avons eu l'occasion de suivre un grand nombre de malades et de pratiquer chez eux la réaction au sérum frais. Nous avons été à même de nous rendre compte de la concordance ou de la discordance entre les données cliniques et les réponses du laboratoire, et c'est le but de notre travail que d'apporter des documents en faveur de la méthode au sérum frais non chauffé.

Non seulement nous avons trouvé cette réaction positive dans les cas où la syphilis n'était pas douteuse, mais encore dans nombre d'affections où cette étiologie était possible mais discutable et où le diagnostic clinique ne s'imposait qu'après une longue observation du malade. L'étude des antécédents, la séro-réaction chez les parents, l'évolution des phénomènes morbides, sous l'influence du traitement spécifique venaient confirmer la valeur de l'indication que nous avait fournie d'emblée l'examen sérologique.

Nous avons adopté une technique inspirée de la méthode de saturation de MM. Eschbach et Duhot. N'exigeant qu'un matériel peu coûteux, des réactifs faciles à se procurer, cette méthode joint à sa simplicité et à sa rapidité, une grande précision qui en fait

un procédé de choix pour l'étude qualitative des sérums.

La deuxième partie de notre travail sera consacrée à la confrontation des résultats sérologiques avec l'examen clinique. Afin de ne pas surcharger notre texte, nous avons réduit à quelques lignes ou à quelques mots les fiches d'observation.

Un bref chapitre critique établira enfin la valeur que l'on est en droit d'accorder à la méthode au sérum frais.

Avant de traiter notre sujet, qu'il nous soit permis d'adresser nos remerciements à Monsieur le Docteur L. Schekter, de Boulogne-sur-Mer, qui a toujours mis si complaisamment son laboratoire à notre disposition.

Les méthodes de séro-diagnostic de la syphilis

RÉACTION AU SÉRUM CHAUFFÉ ET RÉACTION AU SÉRUM FRAIS

D'après la théorie classique, et en employant la terminologie courante, le principe de la réaction de Bordet-Wassermann consiste à mettre en évidence la présence d'anticorps syphilitiques dans un sérum humain en les fixant sur un antigène spécifique par l'intermédiaire d'un complément ou alexine Cette fixation étant un phénomène invisible, on ajoute des hématies de mouton et un sérum hémolytique vis-à-vis de ces globules : si l'alexine a été fixée, la dissolution des hématies n'est plus possible, si au contraire, l'alexine est restée libre (le sérum ne contenant pas d'anticorps syphilitiques), l'hémolyse se produit.

En fait, la réaction de Wassermann n'est pas une application du phénomène de Bordet-Gengou, elle ne résulte pas de l'action d'un anticorps spécial sur l'antigène correspondant puisqu'on peut substituer à l'extrait de foie hérédo-syphilitique un extrait alcoolique d'organe sain (foie, cœur...). L'explication classique de la fixation de l'alexine sur le complexe antigène-anticorps, symbolise des faits dont le mécanisme intime échappe

encore aux biologistes. Les théories actuelles tendent à interpréter ce phénomène par des variations d'équilibre physique entre colloïdes. Le sérum des syphilitiques précipiterait sous l'influence des lipoïdes contenus dans l'extrait alcoolique d'organe, alors que le sérum normal ou le sérum au cours d'autres affections ne précipiterait pas dans les mêmes conditions.

L'insuffisance d'explication de la réaction de Bordet-Wassermann n'enlève rien à sa valeur pratique, cette réaction mettant en évidence une propriété particulière que possèdent les sérums syphilitiques d'entraver l'hémolyse en présence d'un extrait alcoolique d'organe. L'utilisation des réponses reste donc légitime en faisant toutefois cette réserve, que formulait Renaux, de Bruxelles, il n'est pas prudent d'attribuer à la réaction de Bordet-Wassermann une valeur absolue et ses indications doivent être considérées comme une documentation d'appoint destinée à compléter la symptomatologie dans la mesure des indices de probabilité et de possibilité qu'elle fournit.

Les méthodes de séro-diagnostic se divisent en deux catégories :

1° Celles qui emploient le sérum chauffé.

2° Celles qui emploient le sérum frais.

Les premières, méthode primitive de Wassermann et ses dérivés, détruisent par chauffage à 56° le complément naturel que possède tout sérum et lui substituent une dose titrée d'alexine fraîche de cobaye. Elles emploient comme système hémolytique une sensibilisatrice artificielle anti-mouton et des hématies de mouton. La technique de Calmette et Massol dont l'emploi

tend à se généraliser, utilise des doses variables d'alexine fraîche de cobaye en présence de doses constantes de sérum suspect et d'antigène.

Cette technique, d'après Armand Delille, serait un peu moins sensible que les méthodes au sérum frais non chauffé, mais présenterait des garanties de sécurité beaucoup plus grandes. Elle autoriserait l'évaluation de l'infection à ses divers stades et ses modifications sous l'influence du traitement.

Les méthodes du second groupe (sérum frais non chauffé) dérivées des procédés de Bauer-Hecht, utilisent le complément naturel du sérum à examiner ; elles remplacent le sérum hémolytique anti-mouton par l'hémolysine naturelle que possède, dans près de 95 % des cas, le sérum humain vis-à-vis des globules de mouton.

Ces méthodes sont plus sensibles que les premières, présentent l'avantage de conserver intacts les anticorps syphilitiques qu'altèrent en partie l'inactivation des sérums par la chauffage à 56° (réduction au 1/3 en cinq minutes, au 1/5 en trente. Hans Bachs, Noguchi). Ces méthodes simplifient la réaction en remplaçant des éléments qu'il est parfois difficile de se procurer, alexine fraîche de cobaye, sérum hémolytique anti-mouton, par des éléments qui se trouvent naturellement dans le sérum à examiner. La présence de l'alexine est constante dans les sérums frais de vingt-quatre heures.

On a reproché à ces méthodes d'employer comme alexine et comme hémolysine des éléments non titrés, en quantités variables dans chaque sérum humain.

Cette critique n'est plus fondée quand on emploie la méthode de saturation qui titre, au cours même de la réaction, le pouvoir hémolytique global, résultant des relations réciproques de l'alexine et des sensibilisatrices naturelles.

L'originalité de la méthode de MM. Eschbach et Duhot consiste en ce fait que les auteurs ajoutent successivement dans les tubes témoins et dans les tubes à réaction des doses égales de suspension globulaire jusqu'à l'épuisement, la « saturation » du pouvoir hémolytique.

Cette façon de faire supprime la détermination préalable de l'index hémolytique et obtient une rigueur plus grande dans le titrage du pouvoir hémolytique. On sait en effet, depuis les travaux de Calmette, Massol et Grysez, que le taux de l'alexine diminue de moitié après une heure de dilution, temps nécessaire à la fixation, il n'est donc pas indifférent de déterminer l'index hémolytique avant la réaction. Comparant dans les mêmes conditions de durée, de température, de concentration, le titre hémolytique des sérums seuls et des sérums en présence de l'antigène, la modification de MM. Eschbach et Duhot simplifie la technique tout en la rendant plus précise.

Si au point de vue du dosage quantatif des anticorps, les méthodes au sérum frais ne peuvent tenir la comparaison avec la méthode de Calmette-Massol au point de vue qualitatif, elles semblent garder une valeur de première importance.

Les travaux de MM. Eschbach et Duhot, Duhot et Crampon, Boëz et Schreiber, Fichet ont établi la

valeur de cette méthode de séro-diagnostic de la syphilis. M. Duhot l'a en outre étudiée dans l'échinococcose, la fièvre typhoïde, la dysenterie bacillaire, avec succès en employant des antigènes très dilués, ne présentant aucune action anti-complémentaire propre.

Dans une communication faite le 18 mai 1924 à la Société Dermatologique de Strasbourg, MM. Boëz et Schreiber, apportant les résultats de l'examen de 3.318 sérums, trouvent une discordance de 2,7 % entre la méthode au sérm chauffé et la méthode de saturation pour les réactions positives d'emblée ; ce pourcentage s'élève à 16 % pour les réactions tardivement positives, un certain nombre de ces résultats discordants étant en faveur de la réaction au sérum frais. Les auteurs proposent de contrôler les résultats par les méthodes au sérum chauffé en cas de divergence, ils n'attribuent aux résultats obtenus par les méthodes au sérum frais qu'une valeur de simple probabilité :

« Malgré les restrictions que comporte son interprétation, la réaction au sérum frais peut contribuer à éclairer le médecin. Elle est souvent le premier témoin d'une syphilis récente, confirmée par l'évolution de la maladie ou l'apparition d'une réaction positive avec le sérum chauffé après réactivation par un traitement arsenical. Elle peut enfin survivre à une réaction au sérum chauffé chez un malade en cours de traitement ».

Technique de la méthode de saturation

La pratique de la réaction au sérum frais consiste à mettre en présence le sérum du malade avec un antigène titré dilué. On porte à l'étuve à 37° pendant une heure ; au bout de ce laps de temps, on ajoute des hématies de mouton et suivant l'hémolyse ou la non hémolyse de ces globules, on conclut à la négativité ou à la positivité.

Nous envisagerons successivement les réactifs et le matériel nécessaire, le dispositif de la réaction, la lecture des résultats.

Pour pratiquer une réaction au sérum non chauffé, il est nécessaire et suffisant de posséder :

1° Un extrait alcoolique d'organe, cœur de veau ou autre, classiquement dénommé antigène.

2° De l'eau distillée récente, stérile.

Du chlorure de sodium chimiquement pur, pour préparer l'eau salée physiologique à 10 °/₀₀.

3° Des globules rouges de mouton ou de lapin.

4° Le matériel suivant :

Trois tubes à hémolyse par sérum à examiner.

Quatre pipettes graduées au dixième.

Des pipettes ordinaires, de 10 et 20 cc.

Des verres à pied pour le rinçage des pipettes.

Des flacons stériles de 250 cc. avec fragments de verre pour recueillir et défibriner le sang de mouton.

Un bain-marie avec thermomètre.

Des planchettes porte-tubes à trois rangs, proportionnées à la longueur du bain-marie.

Une centrifugeuse.

1° *L'extrait alcoolique d'organe ou antigène.*

On trouve dans le commerce des ampoules d'antigène titré qu'il suffit de diluer dans le sérum physiologique au moment de la réaction.

MM. Eschbach et Duhot conseillent l'emploi de l'antigène de Noguchi ou de Bordet-Ruelens, c'est ce dernier que nous avons utilisé.

L'antigène de Bordet se prépare de la façon suivante :

On se procure à l'abattoir un cœur de veau récemment tué. On débarrasse la paroi musculaire des ventricules de l'épicarde, du tissu graisseux, des vaisseaux qui l'entourent, on supprime les oreillettes, les valvules et les cordages tendineux. La paroi musculaire des ventricules est broyée dans une hacheuse de cuisine en prenant soin de ne pas en exprimer le suc. A 100 grammes de cœur haché, introduits dans un flacon, on ajoute 125 cc. d'alcool à 94° et l'on agite. Cet alcool, ajouté en proportion relativement faible n'a pas de pouvoir dissolvant sensible sur les lipoïdes ; il coagule les albuminoïdes. Après quelques jours de contact à la température ordinaire, on jette le tout sur un filtre. Après égouttage, on enlève du filtre, le tissu ; on l'étale sur un cristallisoir qu'on porte à l'étuve à 37° pendant un jour ; le tissu coagulé et antiseptisé par l'alcool se dessèche très vite sans subir aucune

altération. Le tissu sec est mis dans un flacon dans lequel on introduit 200 centimètres cubes d'acétone ; il y séjourne environ une semaine à une température de 18° à 20°. On élimine alors l'acétone, on laisse égoutter, on ajoute encore un peu d'acétone, on maintient encore un jour dans ce réactif qui, rinçant le tissu, enlève les dernières traces des substances solubles. On jette de nouveau sur un filtre ; le tissu égoutté est débarrassé complètement de l'acétone par un séjour de quelques heures à l'étuve, puis transporté en flacon dans lequel on verse 200 centimètres cubes d'alcool à 94°. On maintient pendant huit à dix jours à la température de 20° environ. Le liquide ainsi obtenu, filtré, est l'antigène. Il a une teinte jaune d'or, maintenu en flacon brun à la température du laboratoire, il se conserve indéfiniment (d'après Bordet).

Cet extrait alcoolique s'emploie à une dilution, déterminée par le titrage, variant entre le 1/20 et le 1/40. Il est conseillé de n'opérer la dilution dans l'eau physiologique qu'au moment de l'emploi (un antigène dilué acquérant un pouvoir anticomplémentaire notable).

A l'Institut Pasteur de Paris, Muttermilch pratique la réaction au sérum frais et dilue directement l'antigène dans l'eau physiologique. On ajoute le sérum chlorurésodique à l'extrait alcoolique d'abord goutte à goutte en agitant constamment, puis plus rapidement. Le liquide obtenu est légèrement opalescent.

A l'Institut Pasteur de Bruxelles, on évapore à 37° un centimètre cube de la solution mère, et l'on reprend les 8/10 milligrammes de résidu par 3 centi-

mètres cubes d'eau distillée, puis par 27 centimètres cubes d'eau physiologique. On obtient après agitation, un liquide plus ou moins opalescent, suivant la rapidité d'addition de l'eau physiologique et le mode de dilution. Cette suspension doit être utilisée dans les cinq heures qui suivent sa préparation. L'émulsion obtenue par ce procédé est plus active que la dilution d'extrait alcoolique total.

L'antigène Bordet-Ruelens n'exerce aucune action fixatrice propre, même à des doses cinq fois plus fortes que celles normalement utilisées pour la réaction. (Renaux, de Bruxelles, in *Journal Médical Français*, août 1923).

Avant d'utiliser un nouvel antigène, il faut le titrer une fois pour toutes ; il doit être essayé :

a) Au point de vue de l'*action anticomplémentaire banale*, en présence d'une série de sérums négatifs, avec lesquels la dose à élire ne doit permettre de déceler rigoureusement aucune fixation par rapport au tube témoin.

b) Au point de vue de l'*action fixatrice spécifique* en présence d'une série de sérums positifs avec lesquels son activité est contrôlée parallèlement à celle d'un antigène étalon.

Le point capital étant l'emploi d'un antigène absolument dépourvu de toute action anticomplémentaire propre, il faudra apporter un grand soin dans le choix et le titrage afin d'éviter les fixations non spécifiques.

L'antigène que nous avons utilisé, mis en présence d'une série de sérums négatifs n'a pas entravé l'hémolyse, même en émulsion concentrée au 1/6, d'autre

part, à la dilution de 1/300, il a encore donné une réaction franchement positive avec des sérums de malades atteints de syphilis secondaire.

Nous avons employé cet antigène à la dose d'un demi-centimètre cube d'une émulsion au 1/25 et au 1/50 pour six gouttes (ou 0 cc. 3) de sérum suspect.

2° *Le sérum physiologique.*

M. Debains conseille, en raison de la fragilité des hématies de mouton, d'utiliser une eau salée physiologique légèrement hypertonique 10 °/₀₀ au lieu de 8, 5 ou 9 ordinairement employée. Il importe que le chlorure de sodium soit bien pur. Bien que cela ne soit pas indispensable, il vaut mieux stériliser le sérum physiologique.

3° *Les globules rouges de mouton (ou de lapin).*

On recueille, à l'abattoir, le sang qui jaillit après section de la carotide. Le sang est reçu dans un flacon stérile de 250 grammes, muni de billes de verre dans son 1/4 inférieur, qu'on laisse emplir jusqu'aux 2/3. On bouche et on agite immédiatement, régulièrement, pendant cinq à dix minutes, afin d'obtenir une bonne défibrination.

Rentré au laboratoire, on lave les globules en les centrifugeant à trois reprises avec de l'eau salée physiologique.

On obtient la dilution classique à 5 % en prenant 1 centimètre cube de globules (ramenés au volume correspondant de sang) pour 19 centimètres cubes de sérum chloruré sodique. Ces globules doivent être utilisés dans la journée. Conservés à la glacière, ils

restent utilisables pendant quatre ou cinq jours. MM. Armand Delille et Launoy les conservent pendant plus de trois semaines en les stabilisant par l'addition de 0 cc. 1 de formol à 10 % pour 5 centimètres cubes d'hématies.

Les globules formolés se comportent exactement de la même façon que les hématies fraîches du jour.

Le sérum humain contenant une hémolysine anti-lapin, on peut faire usage d'hématies de lapin. Ces hématies sont plus fragiles que les globules rouges de mouton, leur hémolyse est plus rapide.

4° *Le matériel : des tubes, des pipettes, un bain-marie.*

Les tubes dont nous nous sommes servis étaient des ampoules de 914 (5 centimètres de haut, 15 millimètres de diamètre) dont le bord supérieur avait été éversé à la flamme, en forme de collerette, cette disposition permet de les maintenir dans la planchette calibrée, elle facilite le glissement des gouttes.

Ces tubes étant suffisamment larges, le mélange des liquides se fait facilement par agitation. Il importe que ces tubes soient bien propres, stérilisés si possible, tous de même calibre.

Les pipettes sont de longues pipettes divisées en dixièmes de centimètre cube. Il est indispensable de réserver une pipette pour chaque élément : sérum, antigène, eau chlorurée sodique, suspension d'hématies.

L'étuve est remplacée fort avantageusement par un bain-marie rectangulaire d'une douzaine de centimètres de profondeur. La température de l'eau étant à 37° au début de l'expérience, on la maintient à ce degré à l'aide de la veilleuse d'un bec Bunsen ou d'une

petite lampe à alcool. Un thermomètre plongeant dans le bain montre que la température demeure constante pourvu que la cuve ait une profondeur suffisante. L'eau portant les tubes à 37°, plus rapidement que l'air de l'étuve, le temps de séjour utile à la fixation est réduit à une heure au lieu d'une heure et demie, l'hémolyse est accélérée et se fait en cinq à dix minutes au lieu de trente. La surveillance de l'hémolyse est plus aisée qu'à l'étuve.

Les supports des tubes à réaction sont constitués par des planchettes de hêtre proportionnées aux dimensions du bain-marie. Ces planchettes sont percées de trois rangées symétriques de quinze trous chacune, quarante-cinq tubes peuvent y prendre place, permettant de disposer quinze réactions. La première rangée reçoit les tubes témoins, les deux autres les tubes à réaction. Ce genre de support est très pratique, il économise le temps : au lieu d'agiter chaque tube successivement, après l'addition des sérums ou des globules, pour assurer le mélange, il suffit d'agiter deux ou trois fois la planchette. Ce dispositif permet de transporter d'un seul coup l'ensemble des tubes dans le bain-marie ; les additions successives d'hématies, la lecture des résultats sont facilitées.

5° *Le sérum frais provenant d'un malade à examiner.*

On recueille du sang par ponction veineuse au pli du coude, le malade étant de préférence à jeun. Le tube étant incliné à 45°, immédiatement après la prise, la rétraction du caillot se fait mieux, et il n'est pas nécessaire de détacher celui-ci des parois du verre. Les

tubes sont conservés au frais, à l'abri de la lumière, le sérum est utilisé dans les vingt-quatre heures.

Les sérums conservés à la glacière peuvent encore être utilisés après plusieurs jours.

DISPOSITIF DE LA RÉACTION

La recherche des sérums positifs ou négatifs se fait de la façon suivante :

On dispose sur le support trois rangées de tubes à hémolyse.

La première rangée (tubes témoins) reçoit 1/2 centimètre cube de sérum physiologique à 10 °/₀₀.

La deuxième rangée (tubes à réaction) reçoit 1/2 centimètre cube d'antigène dilué au 1/25 dans le sérum pysiologique (le titre de la dilution varie avec la valeur antigénique).

La troisième rangée reçoit 1/2 centimètre cube d'antigène dilué au 1/50.

La répartition de l'eau physiologique et de l'antigène dilué se fait rapidement au moyen d'un rhéomètre de Vernes, réglé au demi-centimètre cube ou plus simplement d'un compte-gouttes de gros calibre muni d'un caoutchouc fort qu'on aura, une fois pour toutes, réglé afin de ne donner que la quantité voulue.

Les tubes 1, 1, 1, 2, 2, 2... de chaque rangée reçoivent respectivement six gouttes (soit 0 cc. 3) de sérum suspect. A chaque changement de sérum à examiner, la pipette est rincée à l'eau distillée et au sérum physiologique.

On agite la planchette porte-tubes afin de mélanger

les éléments et on porte le tout au bain-marie à 37° pendant une heure.

Après une heure, on ajoute aux trois rangées de tubes, six gouttes de suspension d'hématies de mouton. On surveille l'hémolyse, celle-ci se fait rapidement au bain-marie en cinq à dix minutes, l'aspect trouble disparaît, le liquide s'éclaircit et prend une belle teinte rouge rubis à reflet.

Trois éventualités peuvent se produire :

1° Le tube 1 (témoin) est hémolysé, les tubes 2 et 3 (tubes à réaction) ne sont pas hémolysés ; le résultat est acquis d'emblée. L'alexine a été fixée par le complexe anti-corps syphilitique antigène : positif franc d'emblée.

2° Le tube témoin et le tube 3 (antigène au 1/50) sont hémolysés, le tube 2 n'est pas hémolysé : positif faible d'emblée.

3° Le tube témoin et les tubes à réaction sont hémolysés complètement ; avant de donner le résultat comme négatif, on épuise le pouvoir hémolytique dans chaque tube en pratiquant une seconde puis, si nécessaire, une troisième addition de globules de mouton (trois gouttes chaque fois).

Si les tubes à réaction cessent d'hémolyser, et que l'hémolyse est réalisée dans le tube témoin, le résultat est donné comme tardivement positif.

Quand les tubes à réaction et le tube témoin cessent d'hémolyser en même temps, la réaction est négative.

Nous n'avons pas été au delà de la troisième addition d'hématies, les résultats obtenus après l'addition

d'un trop grand nombre de gouttes perdant en spécificité.

On ne doit faire état que des réactions nettes : suppression totale du pouvoir hémolytique des sérums par l'antigène.

Si on laisse reposer les tubes quelque temps, les tubes à réaction positive franche s'éclaircissent et il se dépose au fond une pastille de globules rouges, le liquide surnageant étant limpide. Les tubes à réaction partiellement positive ont un mince dépôt de globules, le liquide surnageant étant rouge rubis. Les tubes franchement négatifs n'ont pas de dépôt, ils ont une coloration uniforme rouge rubis (1).

Les divers temps de la réaction peuvent être schématisés dans le tableau suivant :

	Tube 1 témoin	Tube 2 à réaction	Tube 3 à réaction
Eau physiologique à 10 °/oo	0,5		
Antigène titré et dilué au 1/25 dans l'eau physiologique.		0,5	
Antigène dilué au 1/50 dans l'eau physiologique.			0,5
Sérum humain frais, non chauffé à examiner. .	VI gouttes	VI gouttes	VI gouttes

Agiter les tubes et porter le tout au bain-marie à 37° pendant une heure.

---

(1) La technique que nous avons employée ne diffère de la méthode type de MM. Eschbach et E. Duhot que par les doses plus élevées de sérum de malade et d'antigène B. R. mises en présence, par la limitation à trois additions des doses successives d'hématies de mouton.

M. Boez, de Strasbourg, accorde à la méthode de saturation une place de

Au bout de ce laps de temps on ajoutera :

	Tube 1 témoin	Tube 2 à réaction	Tube 3 à réaction
Suspension d'hématies de mouton à 5 % dans l'eau physiologique.	VI gouttes	VI gouttes	VI gouttes

Reporter au bain-marie 10 minutes environ et lire peu de temps après l'hémolyse des tubes témoins.

RÉSULTATS

Sérum normal	H	H	H
Sérum syphilitique franc.	H	O	O
Sérum syphilitique partiel	H	O	H

O = non hémolyse. — H = hémolyse

Si l'hémolyse est complète dans les tubes 1, 2, 3, on pratique une seconde addition et, si nécessaire, une troisième addition d'hématies de mouton.

En cas de réactions tardivement positives, on observe fréquemment un retard de l'hémolyse dans les tubes à réaction dès la première addition, ce retard se traduisant par un arrêt de l'hémolyse lors des additions suivantes, alors que le témoin hémolyse encore complètement.

CAS PARTICULIER

L'hémolyse peut faire défaut dès la première addition de globules rouges. Cette anomalie peut reconnaître deux causes : absence d'hémolysine naturelle : 4 % des cas (on pourrait, en ce cas, employer des hématies de lapin), absence d'alexine, éventualité exceptionnelle. Il faut alors recommencer avec un

choix parmi les techniques au sérum frais, il simplifie encore le dispositif de la réaction, en ne la pratiquant qu'avec deux tubes : le témoin, le tube à réaction, il n'y a pas intérêt à faire varier la dose d'antigène, mais à faire intervenir cet élément à dose nettement suffisante.

sérum très frais ou essayer de tirer parti du sérum insuffisant en le renforçant en hémolysines par addition d'un peu de sérum humain négatif.

Dans une communication à la Société Biologique, le 8 avril 1922, MM. Muttermilch et Latapie déclarent avoir utilisé dans plusieurs centaines de cas un sérum humain frais négatif, titré avec soin (au lieu d'alexine de cobaye et d'hémolysine de lapin anti-mouton) et avoir obtenu des résultats absolument concordants avec la méthode type. Nous avons eu recours à cette simplification pour les liquides céphalo-rachidiens et les sérums insuffisamment hémolytiques.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Un arrêt de l'hémolyse, dès la première addition de globules rouges de mouton, indique une réaction franchement positive.

Un arrêt de l'hémolyse, lors de la seconde addition d'hématies, indique une réaction partiellement positive.

L'expérience prouve qu'il s'agit de sérums provenant de syphilitiques.

L'arrêt de l'hémolyse à la troisième dose de globules rouges de mouton indique une syphilis possible, douteuse.

Les réactions biologiques n'ayant pas la rigueur des réactions chimiques, une réaction négative, quelle que soit la méthode employée, ne veut pas dire forcément absence de syphilis. Il est des syphilis qui ne s'accompagnent d'aucune modification sérique. La réaction étant en désaccord avec les symptômes observés chez le malade, le traitement d'épreuve garde ses droits, la clinique en fixant l'indication.

Confrontation des résultats sérologiques avec les données cliniques

Les examens ont porté sur 483 sérums. Les résultats obtenus ont été divisés en quatre groupes :

1° Réactions positives d'emblée : arrêt de l'hémolyse à la première addition d'hématies.

2° Réactions secondairement positives : à la seconde addition d'hématies.

3° Réactions tardivement positives : à la troisième addition d'hématies.

4° Réactions négatives.

Nous avons indiqué les résultats des recherches complémentaires chaque fois que ces contrôles ont pu être faits par les méthodes au sérum chauffé : Wasser-

---

Grâce à l'obligeance de M. le Docteur Gros, ophtalmologiste de l'hôpital, nous avons établi, pour un certain nombre de malades, le graphique du réflexe pupillaire, recherché suivant la méthode des Docteurs Kofman et Bujadoux (de Lyon). On mesure les modifications des diamètres pupillaires sous l'influence d'intensités lumineuses progressivement croissantes.

Le graphique est établi en portant sur la ligne des ordonnées les intensités lumineuses (numéros du rhéostat servant à faire varier l'éclairage) et sur la ligne des abscisses des différents diamètres pupillaires (mesurés au moyen d'un appareil ou d'un oculaire micrométrique).

Chez les sujets normaux, la courbe est continue quel que puisse être l'état de fatigue du sujet.

Un Argyll donne une droite parallèle à l'axe des abscisses.

Les cas moins nets (réflexes normaux ou paresseux à l'examen habituel) donnent une courbe comportant un plateau. Ces derniers cas sont intéressants, l'étude du graphique permettant de déceler précocement une atteinte des centres nerveux, un signe d'Argyll en formation, un « tabes incipiens ». Or, dans toutes les observations des Docteurs Kofman et Bujadoux, « la présence d'un plateau dans le graphique a coïncidé avec la lymphocytose rachidienne ou même le Bordet-Wassermann ».

Chaque fois que nous avons observé un réflexe en plateau, la réaction au sérum frais a été positive d'emblée ou tardivement.

mann, par une variante de la technique de Calmette-Massol (sérum frais, dose fixe d'antigène, doses croissantes de complément), ou par la méthode de floculation selon la technique et avec le Péréthynol de Vernes.

Ces réactions de contrôle ont été pratiquées par M. le Docteur Guénot, assistant à l'hôpital Cochin, de Paris.

RÉACTIONS POSITIVES D'EMBLÉE

1. O. L., h. 65 ans. — Tabes, anévrisme de l'aorte (syndrome de Babinski-Vaquez), double souffle de la base. Abolition des réflexes rotuliens, myosis, rigidité pupillaire. Contrôle par B.-W. ++++. C. et M. ++++. Vernes : 85.
2. A. C., f. 30 ans. — Hémiplégie droite avec aphasie. Soignée précédemment pour accidents syphilitiques. Réflexes pupillaires en palier.
3. X., 14 ans. — Hérédo : nez en selle. Gomme du voile du palais en évolution. Adénite suppurée du cou. Guérison par traitement : Cy Hg, 914,
4. S., f. 25 ans. — Plaques muqueuses hypertrophiques vulvaires. Guérison : 914.
5. S., h. 23 ans. — Paraplégie spasmodique. Amélioration sous l'influence du traitement.
6. W., h. 25 ans. — Gommes du tibia remontant à l'âge de 12 ans, en évolution. (Mère ayant eu quinze grossesses dont douze avortements. Deux enfants morts de méningite au cours de la première année). Guérison.
7. C., f. 25 ans. — Fille publique. Syphilis avouée et déjà traitée.
8. T., h. 40 ans. — Gomme du maxillaire inférieur. B.-W. et C. M. partiellement +. Floculation : 39. Guérison.
9. G., f. 45 ans. — Gomme de la chambre antérieure de l'œil (Dr Gros). Amélioration par Cy Hg. intraveineux.
10. J., h. 55 ans. — Tabes, chancre en 1906 soigné par pilules de protoiodure.
11. C., f. 65 ans. — Cirrhose atrophique de Laënnec. La fille âgée de 32 ans présente une syphilide serpigineuse du dos (voir observation N° 101).
12. M., h. 25 ans. — Syphilis secondaire en traitement. B.-W. partielle, ment positif. Floculation 21. C. M. franchement positif.

Les tensions artérielles ont été prises avec l'appareil du Professeur Pachon, manchette du Docteur Gallavardin.

13. G., h., 25 ans. — Fracture spontanée du tibia. Paraplégie spasmodique. Amélioration.
14. L. L., h. 32 ans. — Sciatique gauche rebelle. Guérie par traitement spécifique en 25 jours.
15. M., f. 31 ans. — Epilepsie type Bravais. Jackson guérie par traitement.
16. T. C., f. 28 ans. — Céphalée fixe, rebelle, vomissements. Lymphocytose céphalo-rachidienne. Réflexes pupillaires en palier. Guérison.
17. M. B., h. 48 ans. — Cardio-rénal présentant une albuminurie massive de 12 grammes par litre. Hypertension artérielle : Maxima : 28 ; Minima : 15. I. : 80 Amélioré par le traitement.
18. J., h. 52 ans. — Tabes. Arthropathie du genou droit. Albuminurie : 8 gr. ; tension artérielle 22/14. B.-W. négatif. C. M. positif partiellement. Vernes 6.
19. D., h. 32 ans. — Chorio-rétinite spécifique du pôle postérieur. Réflexes pupillaires en plateau (Dr Gros).
20. F., f. 18 ans. — Syphilides circinées. Hémichorée. B.-W. faiblement positif. C. M. partiellement +. Guérison par traitement.
21. Z., h. 33 ans. — Gomme fissuraire de la langue (guérie par le traitement). Gomme du voile du palais ayant déterminé des adhérences avec la paroi pharyngée. Réflexe pupillaire en plateau.
22. N., h. 38 ans. — Névrite du plexus brachial. Légère atrophie musculaire. Douleurs à caractère vespéral. Inégalité pupillaire. Reflexe pupillaire en plateau.
23. A., h. 40 ans. — Fongus testiculaire. Cicatrisation sous l'influence du traitement.
24. L., h. 50 ans. — Adressé en chirurgie pour ulcus stomacal. Abolition des réflexes rotuliens ; signe de Romberg, signe d'Argyll, crises gastriques tabétiques.
25. h. 36 ans. — Onyxis. Rhumatisme polyarticulaire. Amélioration par le traitement. Syphilis ancienne.
26. A., h. 48 ans. — Gomme du frontal guérie par le traitement.
27. Z., h. 22 ans. — Chancre induré remontant à vingt-deux jours.
28. R., f. 23 ans. — Syphilis secondaire : roséole, plaques muqueuses.
29. G., f. 29 ans. — Ulcère de jambe rapidement cicatrisé sous l'influence du sirop de Gibert et du Cy Hg.
30. h. 44 ans. — Syphilides psoriasiformes. Guérison.
31. B., h. 36 ans. — Paralysie générale.
32. N., f. 48 ans. — Eczéma récidivant depuis près de dix ans, localisé à la face et aux avant-bras. La malade a eu douze enfants, neuf

sont morts en bas-âge, trois avortements. Guérison rapide et durable par le traitement mercuriel et arsenical.

33. F., f. 26 ans. — Ulcération de la lèvre inférieure datant de un mois, reposant sur une base indurée. Chancre. Guérison en quinze jours par le 914. N'a pu être suivie.

34. I., h. 31 ans. — Syphilis primaire, traitée. N'a jamais présenté d'accidents secondaires. B.-W. et C. M. partiellement positifs.

35. Bl., h. 62 ans. — Myélite transverse il y a trois ans, guérie par le traitement. Réflexes pupillaires en plateau.

36. Ca, h. 63 ans. — Hypertension artérielle 26/11. Hémorragie rétinienne provoquant l'amaurose d'un côté. Deux B.-W. et un C. M. partiellement positifs. Vernes 7.

37. B., h. 49 ans. — Néphrite urémigène. Hypertension 24/12. Urée 1 gr. 60. Hecht positif à trois reprises différentes. Le taux de l'urée tombe rapidement à 0 gr. 30 sous l'influence d'un traitement mercuriel prudent. Le fils présente un Calmette-Massol partiellement positif, B.-W. partiellement positif.

38. M., f. 30 ans. — Ulcus ancien de la petite courbure. Amélioration par traitement. Deux B. W., l'un avec le sérum inactivé, l'autre avec le sérum total (modification Hallion-Bauer) ont donné un résultat partiellement positif. C. M. partiellement positif.

39. M. C., h. 38 ans. — Laryngite chronique. Chancre soigné autrefois par le professeur Gaucher.

40. W., h. 40 ans. — Hypertention 19/9. Aortite. Inégalité pupillaire.

41. M., h. 39 ans. — Paralysie générale.

42. C., f. 37 ans. — Paralysie faciale, trois enfants morts de méningite au cours de leur première année.

43. L., h. 29 ans. — Gomme du tibia, guérie en trois semaines.

44. M., f. 38 ans. — Cinq grossesses antérieures interrompues au cours des quatre premiers mois : fœtus macérés. Entrée pour avortement.

45. S. h. 32 ans. — Névrite du cubital gauche, inégalité pupillaire. Réflexes pupillaires en plateau. Ce malade avoue avoir eu un chancre en 1914, soigné par le novarsénobenzol, n'a plus été traité depuis.

46. G., h. 58 ans. — Paraplégie spasmodique.

47. Q., f. 33 ans. — Hémiplégie droite avec aphasie.

48. K., h. 40 ans. — Ulcère de jambe. Cirrhose atrophique du foie.

49. C., h. 50 ans. — Pseudo bulbaire. Deux ictus à trois jours d'intervalle.

50. V., h. 34 ans. — H drocèle guérie par le traitement As, Bi. B -W. et C. M. positifs.
51. C., f. 30 ans. — Cicatrices de gommes du tibia. Céphalée rebelle.
52. A., h. 47 ans. — Médiastinite.
53. M., h. arabe, 25 ans. — Envoyé pour tuberculose pulmonaire. Pas de température. Etat général excellent, signes cavitaires de la partie moyenne du poumon droit contrôlés par la radioscopie. Expectoration abondante : quatre exemens de crachats (homogénéisation) n'ont pas permis de déceler le bacille de Koch. B.-W. et C. M. partiellement positifs, guérison en un mois par traitement spécifique.
54. B., h. 39 ans. — Mal perforant de la face plantaire du gros orteil. Signe de Westphall. Réflexes pupillaires en plateau. Avoue un chancre en 1914, traité au novarsénobenzol.
55. R., h. 20 ans. — Hydarthrose bilatérale du genou. Guérison.
56. B., h. 56 ans. — Emphysème pulmonaire. Crises asthmatiformes fréquentes. C. M. positif. B.-W. négatif au sérum chauffé, positif avec sérum total (modification Hallion-Bauer). Très grande amélioration par traitement. Disparition des crises asthmatiformes.
57. J. O., f. 29 ans. — Hémiplégie gauche. Syphilis ancienne avouée.
58. D. P., h. 30 ans. — Syphilis en traitement depuis deux ans. Wassermann irréductible.
59. de C., h. 49 ans. — Tabes incipiens : crises gastriques. Réflexes pupillaires en plateau.
60. J. T., f. 29 ans. — Gommes cutanées multiples du membre supérieur gauche.
61. R. M., h. 14 ans. — Cirrhose hépatique avec ascite et splénomégalie. La mère présente un Hecht positif franc. Guérison de l'ascite par traitement mercuriel.
62. M. f., 38 ans. — Mère du précédent. A fait trois fausses couches. Ne présente actuellement aucun symptôme morbide.
63 à 69. — Six cas de syphilis primaires et secondaires provenant d'un dispensaire anti-syphilitique.
70. E. M., f. 38 ans. — Ictus. Séquelle : parésie du membre supérieur droit : C. M. faiblement positif B. W. partiellement positif.
71. X. h. 28 ans. — Epilepsie. Amélioration par traitement.
72. X., femme du précédent. — B.-W. partiellement positif. C. M. partiellement positif.
73 à 94. — Vingt et un séro-réactions refaites des malades précédents et ayant donné une concordance absolue.

RÉACTIONS SECONDAIREMENT POSITIVES

(A la seconde addition d'hématies de mouton)

95. Mlle B., 18 ans. — Hydarthrose chronique du genou, diagnostiquée tumeur blanche. Guérie par traitement C. M., partiellement positif. B.-W. négatif, Vernes 1. (Le père de cette malade présente un B.-W. partiellement positif. Vernes 5).

96. Mme B., mère de la malade précédente, pris à titre d'indication. — C. M. et B.-W. légèrement positif (suspect), Vernes : 2.

97. — R., 28 ans. — Syphilis secondaire traitée.

98. B. — Douleurs fulgurantes des membres inférieurs. Réflexes pupillaires en plateau. B.-W. et C. M. partiellement positifs. Vernes : 9.

99. B., femme du précédent. — B. W. et C. M. partiellement positifs. Vernes 2.

100. P., h. 65 ans. — Hypertension artérielle, 24/11. Céphalée rebelle. Deux B.-W. et C. M. partiellement positifs. Amélioration. Vernes 4.

101. A. R., f. 39 ans. — Syphilide serpigineuse du dos et de la cuisse datant de douze ans. Traitée comme eczéma pendant ce temps. Guérie en sept semaines par le traitement spécifique.

102. S. R., f. 13 ans. — Fille de la précédente, petite fille de la malade observation 11. Lupus du nez très amélioré par le traitement spécifique.

103. D., f. 24 ans. — Myopathie primitive progressive type Leyden-Moebius.

104. B., h. 28 ans. — Fils du malade observation N° 37. Anémie. 2.800.000 globules rouges avec splénomégalie. B.-W. au sérum total partiellement positif, au sérum inactivé plus faiblement positif. C. M. partiellement positif.

105. T., h. 66 ans. — Aortite.

106. M., h. 25 ans. — Syphilis en traitement. Observation N° 12.

107. A., f. 28 ans. — Myélite transverse. C. M. partiellement positif. B.-W. négatif.

108. R., h. 60 ans. — Hypertension artérielle 21/10. Céphalée nocturne. B.-W. et un C. M. ont donné un résultat partiellement positif. Le poids du floculat mesuré au photomètre par la méthode de Vernes a été de 7/100 de milligramme.

109. D., f. 42 ans. — Néoplasme du sein gauche. Aortite. Hypertension artérielle : 24/11. Inégalité pupillaire. Réflexes en plateau.

110. M., h. 31 ans. — Polyadénopathie. Grosse rate. Amélioré rapidement par traitement.

111. C., h. 35 ans. — Entre pour sciatique gauche, présente une ulcération gommeuse du tibia gauche. A fait dans l'enfance une méningite qui a laissé comme séquelle un strabisme convergent droit.

112. C., f. 18 ans. — Achondroplase. Présente de nombreux signes d'hérédo-syphilis. Arriération mentale.

113. C., f. 38 ans. — Mère de la précédente. Ne présente aucune lésion actuelle. A fait au début du mariage une éruption suspecte qui a été cataloguée : rougeole.

114. B., H. f. 22 ans. — Cirrhose hypertrophique du foie avec ascite ayant nécessité des ponctions répétées. Splénomégalie et anémie. 3.000.000 globules rouges. Guérison de l'ascite par traitement mercuriel en deux mois. La malade, revue six mois après, n'a pas présenté d'accident pendant cet intervalle, elle a continué à prendre du mercure sous forme de cachets et suppositoires de Gambéol.

115. V., h. 25 ans. — Incontinence nocturne d'urine. B.-W. partiellement positif. Vernes : 6.

116. X., f. 38 ans. — Trois avortements antérieurs, mari ayant été soigné pour syphilis.

117. D., f. 45 ans. — Crises gastriques avec vomissements presque quotidiens. Chez une femme présentant par ailleurs une sciatique droite et dans les antécédents de laquelle on retrouve dix grossesses, dont huit fausses couches. A la radio, sténose médio-gastrique.

118. C. h. 39 ans. — Sciatique droite guérie par Oléo-Bi.

119. D., h. 48 ans. — Néphrite chlorurémique. Albuminurie : 9 grammes. Anasarque. Amélioration par traitement. B.-W., négatif. C. M. partiellement positif.

120. G., f. 39 ans. — Perforation ancienne du voile du palais.

121. F., 27 ans. — Leucoplasie buccale. Sycosis datant de cinq mois guéri en six semaines par traitement bismuthique.

122. B., h. 36 ans. — Syphilides tuberculo-croûteuses du dos.

123. A., h. 36 ans. — Gommes de la jambe.

124. Enfant 4 ans. — Spina ventosa du pouce chez un enfant présentant de l'hydrocéphalie, nez en selle. Amélioration par le sulfarsénol. Actuellement presque guéri.

125. C., f. 45 ans. — Lésion syphilitique tertiaire ayant déterminé la nécrose de la cloison nasale.

126. B., f. 43 ans. — Syndrome d'aortite abdominale avec claudication

intermittente chez une femme présentant un souffle systolique aortique de la base avec hypertension artérielle :21/10.

127. X., f. 25 ans. — Troubles mentaux.

128. T., h. 52 ans. — Névralgie faciale droite. Ptosis de la paupière supérieure droite. Amélioration par As et Bi.

RÉACTIONS TARDIVEMENT POSITIVES

(A la troisième addition d'hématies de mouton)

129. S., h. 32 ans. — Eczéma rebelle. Guéri par Hg.

130. L., h. 32 ans. — Hépato splémomégalie avec anémie : 3.100.000 globules rouges. Amelioration.

131. L., f. 58 ans. — Hémichorée. Réflexes pupillaires en palier.

132. T., f. 53 ans. — Sclérose en plaques.

133. M., h. 51 ans. — Hypertension artérielle 24/11. Bruit de galop gauche. Souffle systolique aortique. Extrasystoles nombreuses. Céphalée rebelle à prédominance nocturne. Amélioration progressive par traitement Cy Hg et acétylarsan. Régularisation du rythme cardiaque. Abaissement de la tension à 18/10 en deux mois et demi.

134 à 136. — Trois malades atteints d'eczéma plus ou moins généralisé, rebelle aux traitements antérieurs. guéri par le traitement spécifique.

137. M., f. 27 ans. — Soignée antérieurement pour retrécissement mitral congénital. Présente actuellement de l'arythmie complète.

138. L., N. 9 ans. — Incontinence nocturne d'urine. Dents d'Hutchinson

139. R., h. 28 ans. — Troubles mentaux.

140. J., h. 30 ans. — Névrite sciatique droite guérie par le bismuth.

141. P., f. 36 ans. — Deux avortements.

142. M. C., femme du malade N° 39. — Trois avortements antérieurs. Venue à l'hôpital pour annexite gauche, ne présente pas de signes de syphilis, mais son mari est un syphilitique ancien.

143. Y., h. 22 ans. — Tuberculose du poignet ayant nécessité ultérieurement une intervention chirurgicale. Aucun signe de syphilis. La lésion continue à évoluer malgré le traitement spécifique.

144. J., 3 ans. — Kératite œil droit.

145 à 150. — Syphilis anciennes datant de trois à cinq ans et activement traitées depuis par l'arsénobenzol.

151. D., f. 19 ans. — Adénite froide du cou. Mal de Pott.

152. V., h. 39 ans, — Psoriasis des genoux et des coudes. Aucune amélioration par l'Arsylène et 914.

153. Z., h. 52 ans. — Ictus. Hémiplégie.

154. R., f. 28 ans.— Céphalée nocturne : insomnie depuis plusieurs mois. Guérison par traitement spécifique.

RÉACTIONS NÉGATIVES

Les 329 séro-réactions négatives proviennent de malades chirurgicaux ou médicaux, venus consulter pour des affections diverses et chez qui (à l'exception des trois observations rapportées ci-dessous), la syphilis n'était décelable, ni par des signes cliniques, ni par les antécédents. Nous n'avons pas observé de fausses réactions positives avec des sérums de tuberculeux fébriles (12 cas), de typhiques à la période d'état (7 observations), d'ictériques (6 observations : un cas d'amibiase hépatique, deux cas de lithiase, deux cas d'obstruction des voies biliaires par cancer de la tête du pancréas, un cas d'ictère catarrhal).

Plusieurs sérums de malades récemment chloroformés et le sérum lipémique d'un diabétique n'ont pu être utilisés, à cause de leur aspect lactescent rendant la lecture impossible.

Trois résultats négatifs sont en désaccord avec la clinique : 1° Tabes ancien avec arthropathie de l'épaule gauche. Réaction au sérum frais négative à deux reprises, le B.-W. et le C. M. ont été négatifs.

2° Homme de 38 ans : le corps est criblé d'éléments papulo squameux, croûteux, pustulo-croûteux, ulcéreux. Aspect de rupia, d'ecthyma. Présente de l'œdème des lombes des membres inférieurs. Les urines réduites à 800 centimètres cubes contiennent 16 grammes d'albumine par litre, l'examen microscopiqué révèle des hématies, des globules blancs, des cylindres granuleux, hématiques, épithéliaux. C'est, cliniquement, le tableau d'une syphilis maligne, bien qu'on ne trouve pas trace de chancre.

La réaction au sérum frais a été négative à trois reprises, le B.-W. et le C. M. ont été négatifs.

On institue, malgré la séro-réaction, un traitement spécifique prudent : une injection d'un demi-centigramme de Cy Hg détermine une poussée congestive avec hématurie et réduction du volume des urines. On suspend le traitement pendant trois jours et l'on reprend avec de faibles doses de 914 : 3 centigrammes pour débuter. Les œdèmes diminuent et disparaissent rapidement, l'albumine ne se trouve plus qu'à l'état de traces au bout de six semaines. Les lésions cutanées se cicatrisent.

3° La dernière observation est celle d'un homme de 54 ans, soigné antérieurement pour gomme du tibia, présente actuellement un mal perforant plantaire. Les réflexes rotuliens sont abolis, les pupilles sont inegales, les réflexes pupillaires à la lumière présentent une courbe avec un plateau.

A deux reprises, la réaction au sérum frais a été négative dans le sang, les réactions au sérum chauffé B.-W. et C. M. ont été négatives.

L'examen du liquide céphalo-rachidien révèle une lymphocytose avec hyp ralbuminose, la réaction au sérum frais est positive, ainsi que la réaction de Targowla à l'élixir parégorique.

Ces réactions négatives rentrent toutes trois dans le cadre des exceptions bien connues : le tabes ancien, fixé, les syphilis malignes, le sérum sanguin des syphilis nerveuses donnant souvent des résultats négatifs quelle que soit la méthode employée.

Ces discordances sont cependant plus rares avec les techniques au sérum frais.

Parmi les autres réactions négatives, vingt-sept furent contrôlées par le B.-W. et le C. M., les résultats furent tous concordants.

EXAMENS DE LIQUIDES CÉPHALO-RACHIDIENS

La recherche de la réaction au sérum frais dans le liquide céphalo-rachidien a été pratiquée en apportant l'alexine et la sensibilisatrice nécessaires par l'addition de trois gouttes d'un sérum négatif préalablement examiné et parallèlement contrôlé.

La quantité de liquide céphalo-rachidien à employer est plus élevée que celle de sérum ; les doses d'antigène restant les mêmes, il faut utiliser 1 cc. 6 de liquide céphalo-rachidien.

Sept résultats furent négatifs, ces liquides provenaient de prélèvements faits au début de rachianesthésies chez des sujets paraissant indemnes de toute infection syphilitique.

Cinq autres résultats ont été positifs ; il s'agissait, dans un cas de paralysie générale progressive, dans deux autres, de tabes, dans les deux derniers, de paraplégie spasmodique. Ces liquides ont en outre donné une réaction positive à l'élixir parégorique par la méthode de Targowla.

Valeur de la réaction au sérum frais

Certains auteurs estiment que le séro-diagnostic de la syphilis a une rigueur égale avec le sérum frais et avec le sérum chauffé ; d'autres accusent jusqu'à 40 % de discordance entre ces deux méthodes. Ce chiffre est, à notre avis, nettement exagéré. A l'aide de la technique de saturation, l'analyse d'un nombre considérable de faits chez des milliers de sujets soumis à la réaction avait montré à Eschbach et Duhot une concordance plus grande qu'avec les autres méthodes entre les données cliniques et le séro-diagnostic.

Une série de recherches pratiquées en 1921 par MM. Duhot et Crampon à l'Institut Pasteur de Lille, en étudiant parallèlement par la méthode au sérum chauffé de Calmette-Massol et par la méthode de saturation au sérum frais, 122 cas suivis cliniquement par les auteurs donnait : 90 % de résultats concordants par les deux méthodes, 10 % de résultats discordants dont 8 % en faveur de la sensibilité de la méthode au sérum frais, 2 % en faveur de la méthode au sérum chauffé ; pas de résultats non spécifiques.

En 1922, M. Fichet, de Lorient, publiait une statistique de 674 réactions dont 259 positives à des degrés divers et 415 négatives ; il estime que la méthode de saturation donne une approximation très sensiblement plus grande que toutes les autres méthodes au sérum

frais et à fortiori au sérum chauffé, la proportion d'erreurs possibles étant de l'ordre de 3 %, lui paraît parfaitement acceptable dans une expérience qui n'a aucune prétention à l'absolu.

On a vu précédemment les conclusions de la communication de MM. Boëz et Schreiber à la Réunion dermatologique de Strasbourg, le 18 mai 1924.

« La méthode de réaction au sérum frais avec saturation du pouvoir hémolytique (Eschbach et Duhot) se montre, pour le séro-diagnostic de la syphilis, d'une application simple et d'une grande sensibilité ; elle est d'un réel intérêt pour dépister la syphilis à l'extrême début ou révéler une syphilis ancienne à localisation unique, viscérale ou nerveuse ; mais surtout, elle est précieuse pour suivre l'application d'un traitement car elle persiste plus longtemps que la réaction au sérum chauffé et indique ainsi qu'il y a lieu de poursuivre l'action thérapeutique au delà de ce qu'on serait parfois tenté de faire. (*Echo Médical du Nord*, 15 octobre 1921).

Nous aurions voulu apporter un plus grand nombre d'examens de contrôle par les autres méthodes sérologiques. Les 53 cas où ce contrôle a pu être obtenu, nous donnent 22 réactions positives par la méthode de saturation, toutes concordantes avec une variante au sérum frais de la technique de Calmette-Massol, 18 concordent avec le B.-W. au sérum chauffé ; parmi les quatre cas discordants, il s'agit :

Observation 18 : Tabes.

Observation 56 : Emphysème. Le Hallion-Bauer posi-

tif et l'évolution (disparition des crises asthmatiformes) sous l'influence du traitement concordent avec l'examen sérologique.

Observation 95 : Hydarthrose du genou. Guérie par le traitement spécifique. Réaction de Bordet-Wassermann positive chez les parents.

Observation 119 : Néphrite chlorurémique. Le C. M. partiellement positif, l'amélioration sous l'influence du traitement plaident en faveur de la syphilis.

Trente résultats négatifs par la méthode de saturation le furent aussi par les autres méthodes. Un dernier résultat fut trouvé négatif par toutes les méthodes, y compris le Vernes ; seul le Calmette-Massol au sérum frais était positif ; la malade était une femme de 49 ans, atteinte d'un cancer de l'utérus, en état de cachexie avancée, nous n'avons pas trouvé chez elle de signes de syphilis, les enfants ne présentaient pas de stigmates d'hérédo-spécificité. Renseignements pris au laboratoire ayant pratiqué la séro-réaction, il s'est trouvé à la même date deux autres résultats où le Calmette-Massol avait été en désaccord avec le Bauer-Levaditi, le Wassermann avec le sérum inactivé et avec le sérum total (Hallion-Bauer), l'antigène utilisé pour la réaction était un antigène en cours d'expérimentation.

Parmi ces trente résultats négatifs, contrôlés par les méthodes au sérum chauffé, trois sont en désaccord avec la clinique. La réaction au sérum frais pas plus que les autres méthodes ne mettant en évidence tous les cas de syphilis. Comme le dit Rubinstein : « Plus que la réaction de Wassermann, celle de Hecht,

permet de poser un séro-diagnostic négatif, mais il faut cependant savoir qu'il y a des cas de syphilis qui ne s'accompagnent pas de modifications sériques, révélables soit par la séro-réaction de Wassermann, soit par celle de Hecht ou toute autre. » Les discordances que nous avons observées concernent deux cas de tabes et une syphilis maligne précoce, cette dernière, d'après la définition de Queyrat, donne toujours une séro-réaction négative. Le tabes et les syphilis nerveuses — sauf la paralysie générale — ne donnent, suivant les auteurs, que 65 à 80 % de réactions positives.

Ce n'est d'ailleurs par le défaut de sensibilité que l'on a reproché aux techniques au sérum frais, mais bien au contraire, celui de donner des réactions positives là où la syphilis n'était pas en cause. Cette critique nous semble excessive à la condition d'opérer avec un bon antigène éprouvé et convenablement titré. L'antigène de Bordet-Ruelens donne toute satisfaction, il faut cependant savoir que les extraits d'organes sont de force antigénique très différente de l'un à l'autre, certains trop faibles sont inutilisables, d'autres anticomplémentaires doivent être rejetés. Les antigènes chimiques, hypersensibles, ne peuvent être utilisés pour la réaction au sérum frais.

Cette question de l'antigène, mise à part, la méthode au sérum frais nous semble vraiment spécifique. Nous n'avons pas retrouvé chez nos malades les fausses fixations observées par certains auteurs. Nous n'avons pas eu l'occasion de soigner de paludéens en accès, mais dans douze cas de tuberculose fébrile et chez sept typhiques à la période d'état nous avons observé des

réactions franchement négatives. Il en fut de même avec des sérums ictériques, là où la syphilis n'était pas en cause (six cas). Les fausses fixations ne sont cependant pas impossibles, même avec les méthodes au sérum chauffé ; la séro-réaction est un symptôme qui doit être interprété comme les autres, s'ajoutant à l'examen clinique pour le compléter.

La pratique nous a montré la valeur de la réaction au sérum frais, qu'il s'agisse d'affections vénériennes, de maladies du système nerveux, d'affections cardio-vasculaires, hépatiques, osseuses ou autres.

Il résulte du tableau dressé précédemment que les 94 réactions positives d'emblée, les 34 réactions positives à la seconde addition d'hématies de mouton, sont en parfait accord avec la clinique, la syphilis était certaine et prouvée soit par l'examen du malade, soit par l'étude des antécédents, soit par l'évolution des phénomènes morbides sous l'influence du traitement spécifique. Les résultats acquis à la troisième dose de globules de mouton semblent donner quelques résultats ne correspondant pas aux données cliniques.

Ces réactions très tardivement positives n'étayent pas le diagnostic aussi solidement que les résultats acquis d'emblée ou secondairement ; elles apportent une contribution qui n'est pas négligeable, mais il faut les interpréter avec circonspection. Nous sommes d'avis que pour garder à la méthode sa spécificité, il ne faut pas conclure à l'existence d'une syphilis sur un résultat de réaction positive à la troisième addition de globules rouges si, dans l'examen clinique, rien ne permet de la soupçonner. Ce résultat garde cependant

une certaine valeur quand il s'agit de malades anciens syphilitiques ou hérédo-syphilitiques ou bien de malades en cours de traitement.

A la condition de ne pas pousser trop loin la saturation du pouvoir hémolytique par de trop nombreuses additions de globules de mouton, nous pourrons faire nôtre la conclusion de Noël Fiessinger que « pratiquement, la réaction au sérum frais se montre aussi exacte que la réaction de Wassermann ».

CONCLUSION

Les méthodes au sérum frais, en épargnant la préparation et l'emploi d'un sérum hémolytique et d'une alexine fraîche de cobaye, simplifient la technique de la réaction de Wassermann. Cette réaction devient réalisable, loin d'un grand centre, avec un matériel simplifié et des réactifs peu coûteux.

Parmi les méthodes au sérum frais, la technique de saturation du pouvoir hémolytique, élaborée par MM. Eschbach et Duhot, se montre d'une application facile et d'une grande sensibilité pour le diagnostic de la syphilis à ses diverses périodes.

L'étude que nous avons faite à l'hôpital de Boulogne-sur-Mer, de 483 sérums et de 12 liquides céphalo-rachidiens, nous a donné :

154 réactions positives avec le sérum sanguin, 5 avec le liquide céphalo-rachidien.

329 réactions négatives avec le sérum sanguin, 7 avec le liquide céphalo-rachidien.

Parmi les réactions positives avec le sérum sanguin, les 94 résultats positifs d'emblée et les 34 positifs secondairement sont en parfait accord avec l'examen clinique. 22 de ces résultats contrôlés par la réaction au sérum chauffé ont donné 18 résultats concordants, les 4 cas discordants furent trouvés positifs à des degrés divers par une variante au sérum frais de la technique de Calmette-Massol, l'examen du malade est en faveur de la sensibilité de la méthode au sérum frais dans ces quatre observations. Les 26 résultats positifs acquis

après la troisième addition d'hématies de mouton donnent quelques résultats discutables ou même entachés d'erreur, aussi ne leur accordons-nous qu'une simple valeur de possibilité, à moins qu'il ne s'agisse d'anciens syphylitiques, de malades en cours de traitement ou d'hérédo-syphilitiques.

Les cinq réactions positives dans le liquide céphalo-rachidien concernent un P. G., deux tabétiques et deux paraplégiques.

Les réactions négatives cadrent avec l'examen clinique, sauf dans trois observations relatées précédemment où la réaction fut trouvée négative par toutes les méthodes, y compris le Vernes. Il s'agissait dans deux cas, de tabes, dans le troisième, de syphilis maligne, ces exceptions sont connues. 28 réactions négatives, contrôlées par le Bordet-Wassermann, concordent d'une façon absolue,

A la condition de n'utiliser qu'un antigène sûr et de ne pas accorder une valeur absolue aux résultats tardivement acquis, à la troisième dose de globules de mouton, la réaction au sérum frais par la méthode de saturation d'Eschbach et Duhot nous semble pratiquement spécifique et susceptible d'apporter au praticien de précieux éléments d'information pour le diagnostic de la syphilis.

Vu :
Le Président de la Thèse,
COMBEMALE.

Vu :
Le Doyen,
CHARMEIL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Lille,
CHATELET.

BIBLIOGRAPHIE

Eschbach et E. Duhot. — La saturation du pouvoir hémolytique des sérums humains frais, au cours du sérodiagnostic de la syphilis. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 22 décembre 1917.

Eschbach et E. Duhot. — Etude comparée du pouvoir hémolytique des sérums humains frais sur les hématies de mouton et de lapin (alexine et sensibilisatrice naturelles). *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 3 juin 1918.

Eschbach et E. Duhot. — La syphilis avérée et son séro-diagnostic. La méthode de saturation. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 19 juillet 1918.

Eschbach et E. Duhot. — Sur la saturation du pouvoir hémolytique des sérums humains frais, dans le séro-diagnostic de la syphilis. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 10 mai 1919.

Eschbach et Duhot. — Etude critique sur la technique de la séro-réaction de la syphilis. *Paris Médical*, 5 avril 1919.

Kamal (L.). — Le séro-diagnostic de la syphilis à l'asile d'aliénés de Bordeaux. *Thèse de Bordeaux*, 1918.

M. Breton et E. Duhot. — La réaction de fixation par les techniques de Calmette et Massol et ses applications à la clinique. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, t. XVII, 15 décembre 1919.

Boez (L.). — Le séro-diagnostic de la syphilis : principes, méthode de choix, technique. *La Pratique Médicale Française*, décembre 1920.

E. Duhot et P. Crampon. — Le séro-diagnostic de la syphilis au sérum frais. *Echo Médical du Nord*, 11 octobre 1921.

Fichet (M.). — Le séro-diagnostic de la syphilis avec saturation des hémolysines et les données cliniques. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 28 juillet 1922.

Ronchèse. — La séro-diagnostic de la syphilis, Paris, 1919.

Rubinstein. — Traité de sérologie et de séro-diagnostic. Paris, 1920.

G. Rodillon. — La réaction de Wassermann rendue simple et précise. Paris, 1923.

Potentier (M.). — La réaction au sérum frais par la méthode de saturation d'Eschbach et E. Duhot pour le diagnostic de la syphilis.

Boez et Schreiber. — Sur la discordance des résultats de la réaction de Bordet-Wassermann par les méthodes au sérum chauffé et au sérum non chauffé. *Bulletin de la Société de Dermatologie*, N° 7, juillet 1924.

Delille (Armand) et Nègre. — Technique de la réaction de déviation du complément de Bordet et Gengou. Masson, 1922.

Calmette, Boquet, Nègre. — Manuel technique de microbiologie et sérologie. Masson, 1925.

Demanche et Guénot. — Valeur de la floculation comparée aux autres méthodes sérologiques pour le diagnostic et le pronostic de la syphilis. *Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1924, tome XXXVIII, p. 625.

Demanche et Minard. — Valeur de la méthode de Hecht pour le séro-diagnostic de la syphilis, comparaison avec la réaction de Wassermann. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 714.

(Noël). Fiessinger. — Les diagnostics biologiques en clientèle. Paris, 1925.

(Agasse). Lafont. — Les applications pratiques du laboratoire à la clinique. Paris, 1920.

Delille (Armand) et Launoy. — Stabilisation des globules rouges par les solutions très diluées de formol. *Société de Biologie*, 1910.

Bordet. — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses, Masson 1920.

Bordet et Ruelens. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, N° 23, 1919.

Muttermilch et Latapie (R.). — Sur une simplification du procédé dit rapide pour le séro-diagnostic de la syphilis. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 8 avril 1922.

Dr T. Kofman et Dr A. Bujadoux, de Lyon. — Recherches sur la réflexométrie pupillaire normale et pathologique. *Annales d'oculistique*, décembre 1923.

Vernes (A.). — Les étapes de la syphilimétrie, 1922.

Vernes (A.). — L'organisation de la syphilimétrie, 1923.

Massol et Grisez. — Sur les variations du pouvoir alexique du sérum frais de cobaye. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 588.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 9

CHAPITRE PREMIER

Les méthodes de séro-diagnostic de la syphilis. — Réaction au sérum chauffé et au sérum frais 11

CHAPITRE II

Technique de la méthode de saturation 16
Dispositif de la réaction 23
Cas particulier 26
Interprétation des résultats 27

CHAPITRE III

Confrontation des résultats sérologiques avec les données cliniques. 28
Réactions positives d'emblée 29
Réactions secondairement positives 33
Réactions tardivement positives. 35
Réactions négatives 36
Examens de liquides céphalo-rachidiens. 37

CHAPITRE IV

Valeur de la réaction au sérum frais 39

CONCLUSION. 45

BIBLIOGRAPHIE. 47

LILLE, IMP. O. MARQUANT 34515